

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/FR05/000199

International filing date: 31 January 2005 (31.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: FR
Number: 0400913
Filing date: 30 January 2004 (30.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 01 April 2005 (01.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



PCT/FR 20 05 / 0 0 0 1 9 9

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le - 1 FEV. 2005

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr





26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 © W / 010801

REMISE DES PIÈCES DATE 30 JAN 2004 LIEU 75 INPI PARIS 26Bis SP N° D'ENREGISTREMENT 0400913 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE 30 JAN 2004 PAR L'INPI		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE BREESE-MAJEROWICZ 3 avenue de l'Opéra 75001 PARIS	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 35474/FR			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demandé de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date _____ N° _____ Date _____	
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale		<input type="checkbox"/> N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) COMPOSES DE TYPE HYDRAZIDE ET LEUR UTILISATION DANS DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale		CLINIGENETICS	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue	1105 avenue Pierre Mendès-France	
	Code postal et ville	3 0 0 0 0 NÎMES	
	Pays	France	
Nationalité		France	
N° de téléphone (facultatif)		N° de télécopie (facultatif)	
Adresse électronique (facultatif)			
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Remplir impérativement la 2^{ème} page



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE DES PIÈCES DATE 30 JAN 2004 LIEU 75 INPI PARIS 26Bis SP N° D'ENREGISTREMENT 0400913 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 @ W / 010801
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		35474/FR	
6 MANDATAIRE <i>(s'il y a lieu)</i>			
Nom		BRESE MAJEROWICZ	
Prénom		Pierre Marc	
Cabinet ou Société		BRESE-MAJEROWICZ	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	3 avenue de l'Opéra	
	Code postal et ville	75 001 Paris	
	Pays	France	
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 47 03 67 77	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 47 03 67 78	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		office@brese.fr	
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes			
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance <i>(en deux versements)</i>		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention <i>(joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence)</i> : AG <input type="text"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) BRESE Pierre 921038		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI MAJEROWICZ Marc 960703	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

COMPOSES DE TYPE HYDRAZIDE ET LEUR UTILISATION DANS
DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES
MALADIES CARDIOVASCULAIRES

5 La présente invention concerne de nouveaux composés de
type hydrazide et leur utilisation comme agents actifs dans
des compositions pharmaceutiques destinées notamment au
traitement ou à la prévention des maladies
cardiovasculaires.

10 Malgré une recherche pharmacologique très active et de
grandes avancées dans les domaines chirurgicaux, les
maladies cardiovasculaires, accidents coronariens et
ischémies cérébrales, demeurent la cause principale des
décès et des invalidités dans le monde industrialisé. Le
15 diabète de type II et le syndrome métabolique qui lui est
associé, l'hypercholestérolémie, l'obésité définie comme une
augmentation de la masse graisseuse, l'hypercholestérolémie,
l'hypertriglycérémie, et la dyslipidémie athérogène
caractérisée par des profils complexes de lipoprotéines sont
20 les facteurs de risques reconnus de ces maladies
cardiovasculaires.

Ces pathologies ont en commun un désordre du
métabolisme des lipoprotéines. La dyslipidémie athérogène du
diabétique de type II et du syndrome métabolique, par
25 exemple, est caractérisée par un taux élevé de triglycérides
(supérieur à 150 mg/dl), un taux de lipoprotéine de haute
densité cholestérol bas (HDLc inférieur à 40 mg/dl), un taux
de lipoprotéine de basse densité (LDLc) variable (inférieur
ou supérieur à 100 mg/dl). Dans l'hypercholestérolémie, le
30 taux circulant du LDL cholestérol est supérieur à 130 mg/dl,
le taux de triglycéride est peu modifié voire normal.
L'hypertriglycérémie très souvent associée à l'obésité est
caractérisée par une très forte augmentation des

triglycérides (supérieur à 200 mg/dl) qui entre dans la structure des lipoprotéines.

La complication la plus sérieuse de tous ces syndromes est l'athérothrombose. L'athérothrombose est une pathologie complexe liée à ces désordres métaboliques et dont le développement est silencieux, progressif et peut débuter très tôt dans la vie en impliquant plusieurs phases successives.

La formation d'une plaque artérielle riche en lipide est un processus lent se développant en général sur plusieurs décennies. Il s'agit d'une accumulation progressive de lipoprotéines, de macrophages spumeux, et de calcium au niveau de la paroi artérielle. Les plaques affectent la plupart des individus soumis au régime riche en graisses animales habituel des pays occidentaux industrialisés, mais il existe une forte variabilité interindividuelle de la vitesse d'évolution et de l'extension des plaques qui est due en partie à des caractéristiques génétiques.

La présence de nombreux macrophages spumeux dans la plaque la rend vulnérable et occasionne des épisodes de rupture. La rupture de la plaque d'athérosclérose et la formation d'un thrombus plaquettaire sont quant à eux des processus aigus responsables des complications sévères de la maladie : l'infarctus coronaire et cérébral et la mort subite. La sévérité de la maladie dépend donc en grande partie de la taille de la plaque, de sa stabilité et de la manière dont le thrombus est formé par la rupture de cette plaque. Ce phénomène est assez mal connu et implique souvent un état inflammatoire chronique et une réponse immunologique. A ce jour, différentes options thérapeutiques sont disponibles pour le traitement de ces maladies.

Les agents hypolipémiants comme les statines ou l'ezetimibe, ont une efficacité reconnue. Les statines sont des inhibiteurs de la 3-hydroxy-methylglutaryl coenzyme A réductase qui est directement impliquée dans la synthèse du cholestérol. Les statines réduisent efficacement le taux de cholestérol et plus modestement le taux de triglycérides. L'ezetimibe inhibe l'absorption intestinale du cholestérol. Ces molécules sont donc préconisées en prévention primaire et secondaire pour la plupart des patients dont le taux de LDLc est élevé. Les essais cliniques ont cependant démontré que le bénéfice médical des agents hypolipémiants, concernant le risque cardiovasculaire, n'est que de 30 à 35%. Leur utilisation s'accompagne quelquefois d'effets secondaires non désirés qui imposent l'arrêt du traitement. Dans de nombreux cas, des atteintes musculaires, une toxicité hépatique et des phénomènes d'intolérance sont observés.

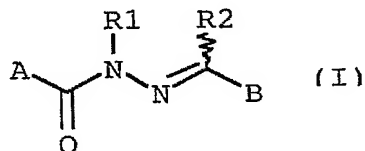
Les fibrates ou dérivés de l'acide fibrique sont également préconisés pour le traitement des dyslipidémies athérogène. Les dyslipidémies recouvrent des patients différents aux profils lipidique complexes : faible taux de cholestérol, taux élevés de triglycérides, faibles taux de HDLc. L'utilisation des fibrates réduit le risque d'accidents cardiovasculaires de 40 % environ. Leur utilisation s'accompagne malheureusement chez de nombreux patients d'effets non désirés dus à l'intolérance, une toxicité hépatique, et des atteintes musculaires.

L'accident thrombotique qui est la conséquence de la rupture d'une plaque artérielle, est en général traité par des agents antithrombotiques comme l'acide acétylsalicylique les thienopyridines ou les thyanopyridines.

Il existe donc un besoin pour de nouveaux composés capables de soigner les maladies cardiovasculaires et notamment pour traiter la croissance et la vulnérabilité d'une plaque artérielle.

5 La présente invention a précisément pour objet de nouveaux composés de type hydrazide utiles comme agent actif dans des compositions pharmaceutiques notamment pour le traitement ou à la prévention des maladies cardiovasculaires.

10 Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

- R1 et R2, identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur
15 linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, un radical fluoroalkyle de 1 à 6 atomes de carbones et de 3 à 7 atomes de fluor,

- A représente un groupement aromatique de un ou plusieurs cycles comprenant éventuellement un ou plusieurs
20 hétéroatomes,

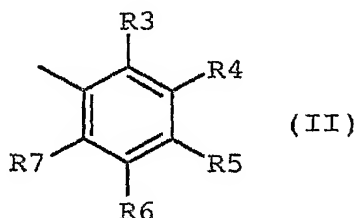
- B représente un groupement phényle éventuellement substitué.

Du fait de la nature de la fonction hydrazide portant sur la double liaison N=C, des groupes B et R2, les composés
25 de l'invention de formule (I) peuvent se présenter sous des formes géométriques dites (E) ou (Z) existant soit en équilibre soit sous une forme unique préférentiellement (E) :

- forme (E) dans laquelle les groupements ACONR1 et B sont de part et d'autre de la fonction imine N=C, dite forme *trans*, ou

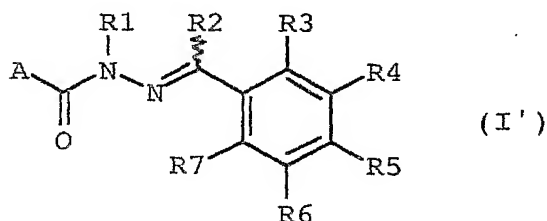
- forme (Z) dans laquelle les groupements ACONR1 et B sont d'un même côté de la fonction imine N=C, dite forme *cis*.

Des composés préférés de formule (I) sont ceux dans lesquels B représente un groupement phényle de formule (II) suivante :

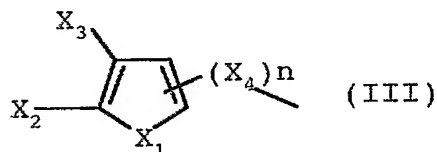


dans laquelle R3, R4, R5, R6 et R7, identiques ou différents, sont choisis parmi : un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et plus particulièrement de fluor, chlore et brome, un groupe de formule -OH, -OR8 ou -OCOR9, où R8 et R9 représentent un radical alkyl inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 carbones, un groupe amino -NH₂ ou -N(r, r') dans lequel r et r' identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable, de préférence en position para.

Ainsi, les composés de formule (I) dans lesquels B est de formule (II) répondent à la formule (I') suivante :



Une première forme de réalisation de l'invention concerne des composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupement de formule (III) suivante :



5 dans laquelle :

- X_1 est choisi parmi :

. un atome d'oxygène et dans ce cas le groupement de formule (III) est un noyau 2-furanyl ou 3-furanyl en fonction de la position de la chaîne $-(X_4)_n$ -acyl-hydrazide sur les carbones α ou β de cet hétérocycle,

10 . un atome de soufre et dans ce cas le groupement de formule (III) est un noyau 2-thiophène ou 3-thiophène en fonction de la position de la chaîne $-(X_4)_n$ -acyl-hydrazide sur les carbones α ou β , cet atome de soufre

15 pouvant porter un atome d'oxygène pour former un sulfoxyde ou deux atomes d'oxygène pour former une sulfone,

. un atome d'azote et dans ce cas le groupement de formule (III) est un noyau 2-pyrrol ou 3-pyrrol en fonction de la position de la chaîne acyl-hydrazide sur les carbones

20 α ou β de cet hétérocycle, cet atome d'azote pouvant porter un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbones, un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor, un radical acyle $-COR_{10}$ dans lequel R_{10} représente une chaîne alkyle

25 linéaire ou ramifiée de 1 à 6 carbones, ou un radical aryle ou aralkyle,

. un atome d'oxygène et dans ce cas le groupement de formule (III) est un N-oxyde.

- X_2 et X_3 , identiques ou différents, sont choisis

30 parmi :

. un atome d'hydrogène, une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée inférieure de 1 à 6 atomes de carbone, un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor,

5 . un atome d'halogène, préférentiellement un atome de fluor, de chlore ou de brome,

. un groupe nitro $-\text{NO}_2$, un groupe amino $-\text{NH}_2$ ou un groupe $-\text{N}(\text{r}, \text{r}')$, dans lequel r et r' identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire
10 ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable,

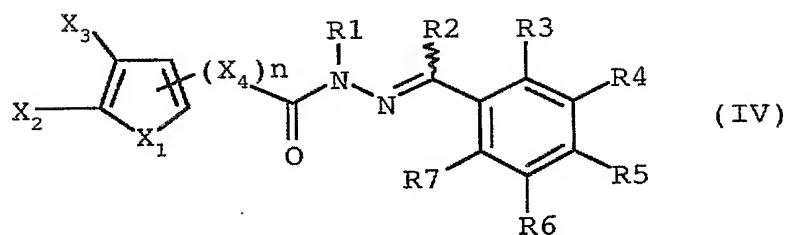
ou encore X_2 et X_3 sont inclus dans un cycle aromatique de type benzénique ou aza-benzénique si ce cycle comporte un
15 atome d'azote, pour former un hétérocycle aromatique de type benzofurane lorsque X_1 est un atome d'oxygène, un noyau benzopyrrole lorsque X_1 est un atome d'azote libre ou substitué comme ci-dessus, un noyau benzothiophène lorsque X_1 est un atome de soufre libre ou substitué comme ci-dessus
20 ou encore un noyau de type pyridino si un atome d'azote intracyclique est présent,

- n est 0 ou 1,

- X_4 , s'il est présent, représente un groupe $-\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$, ou $-\text{CH}=\text{CH}-$.

25

Des composés de formule (I) dans lesquels B est un groupement de formule (II) et A un groupement de formule (III) répondent à la formule (IV) suivante :



dans laquelle X1, X2, X3, R1 et R2 ont la même signification que précédemment et R3 à R7 identiques ou différents, sont choisis parmi : un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et plus particulièrement de fluor, chlore et brome, un groupe de formule -OH, -OR8 ou -OCOR9, où R8 et R9 représentent un radical alkyl inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 carbones, un groupe amino -NH₂ ou -N(r, r') dans lequel r et r' identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable, de préférence en position *para*,

- n est 0 ou 1,
- X4, s'il est présent, représente un groupe -CH₂-, -OCH₂-, ou -CH=CH-.

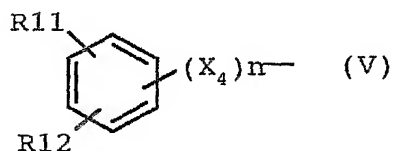
Parmi les composés de formules (IV), l'invention se rapporte plus particulièrement aux composés suivants :

- N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène]-1-benzothiophène-2-carbohydrazide (désigné CGP02-01),
- (2Z)-3-(2-furyl)-N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène] acrylohydrazide (désigné CGP02-02),
- N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène]-5-méthylthiophène-2-carbohydrazide (désigné CGP02-03),

- 2-furancarboxylique acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-07),
- (1H-indol-3-yl) acétique acide(2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-08),
- benzo[b]thiophène-2-carboxylique acide (3,5-dibromo-2-hydroxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-18).

Parmi ceux-ci, on préfère tout particulièrement le N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène]-1-benzothiophène-2-carbohydrazide (CGP02-01).

Une deuxième forme de réalisation de l'invention concerne des composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupement de formule (V) suivante :



dans laquelle :

- n est 0 ou 1
- X4 s'il est présent représente un groupe -CH₂- ou -OCH₂-, -CH=CH-,
- R11 et R12, identiques ou différents, en positions *ortho*, *mé*ta ou *para* par rapport à la liaison avec -X₄- ou le reste -CO-, sont choisis parmi : un groupement alkyle inférieur à chaîne linéaire ou ramifiée de 1 à 6 atomes de carbone ou aralkyle ou un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor, un radical -OH, -OR13 où R13 représente un groupement alkyle inférieur

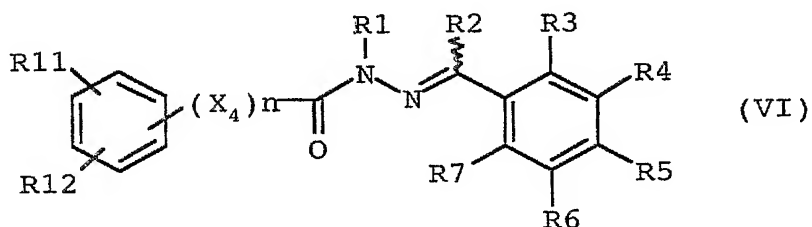
à chaîne linéaire ou ramifiée de 1 à 6 atomes de carbone, un halogène et plus particulièrement du fluor et tout spécialement dans ce cas, lorsque R11 et R12 sont des atomes de fluor, ils sont en *ortho* de part et d'autre de la liaison
5 avec $-X_4-$ ou le reste $-CO-$,

ou R12 représente un atome d'hydrogène et R11 représente un groupement sulfonamide de type $-SO_2NH_2$ en *para* par rapport à la liaison avec $-X_4-$ ou le reste $-CO-$,

ou encore R11 représente un atome d'hydrogène et R12
10 représente un groupe $-O$ phényl en *ortho* par rapport à la liaison avec $-X_4-$ ou le reste $-CO-$.

Des composés de formule (I) dans lesquels B est un groupement de formule (II) et A un groupement de formule (V) répondent à la formule (VI) suivante :

15

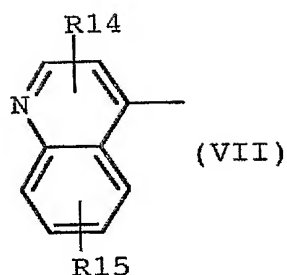


dans laquelle X_4 , R1, R2, R11 et R12 ont la même signification que précédemment et R3 à R7 identiques ou différents, sont choisis parmi : un atome d'hydrogène, un
20 atome d'halogène et plus particulièrement de fluor, chlore et brome, un groupe de formule $-OH$, $-OR_8$ ou $-OCOR_9$, où R8 et R9 représentent un radical alkyl inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 carbones, un groupe amino $-NH_2$ ou $-N(r, r')$ dans lequel r et r' identiques ou différents
25 représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable, de préférence en position *para*.

Parmi les composés de formules (VI), l'invention se rapporte plus particulièrement aux composés suivants :

- 5 • (4-diméthylamino)-N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène]benzohydrazide (désigné CGP02-04),
- 2-phenéthylbenzoïque acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-05),
- 10 • N-[3-2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène-hydrazinocarbonyl)-phényl]-propionamide (désigné CGP02-06),
- (3-chloro-phénoxy)-acétique acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzylidène)-hydrazide (CGP02-09),
- 15 • 2-phénoxy-benzoïque acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-11),
- 2,6-difluorobenzoïque acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-13),
- 20 • 4-trifluorométhylbenzoïque acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-16),
- 3,4-diméthoxybenzoïque acide (4-diéthylamino-2-hydroxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-17).
- 25

Une troisième forme de réalisation de l'invention concerne des composés de formule (I) dans laquelle A représente un groupement de formule (VII) suivante :

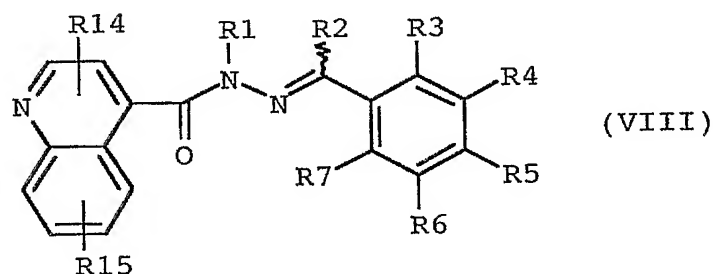


dans laquelle :

- R15 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et plus particulièrement un fluor, un chlore ou un brome, un groupe -OH, -OR16 dans lequel R16 représente un radical alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée de 1 à 6 carbones ou un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor et plus particulièrement un radical trifluorométhyle CF₃, R15 étant positionné sur l'un des quatre sites libres restants de la partie

aromatique bicyclique 3-oxo-3,4-dihydro-benzothiazin-yl, et - R14 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 carbones et plus particulièrement un radical cyclopropyle.

Des composés de formule (I) dans lesquels B est un groupement de formule (II) et A un groupement de formule (IX) répondent à la formule (VIII) suivante :



dans laquelle R1, R2, R14 et R15 ont la même signification que précédemment et R3 à R7 identiques ou différents, sont choisis parmi : un atome d'hydrogène, un

atome d'halogène et plus particulièrement de fluor, chlore et brome, un groupe de formule $-OH$, $-OR_8$ ou $-OCOR_9$, où R_8 et R_9 représentent un radical alkyl inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 carbones, un groupe amino $-NH_2$ ou $-N(r, r')$ dans lequel r et r' identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable, de préférence en position para.

Parmi les composés de formule (VIII), l'invention se rapporte plus particulièrement au composé suivant :

. 2-cyclopropylquinoline-4-carboxylique acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-14).

L'invention concerne aussi, quand cela est possible, les sels des composés ci-dessus avec des acides de type pharmaceutique tolérés physiologiquement.

A titre d'exemple de sels pharmaceutiques physiologiquement acceptables, on peut citer de manière non limitative les sels d'acide acétique, chlorhydrique, cinnamique, citrique, formique, hydrobromique, hydroiodique, hydrofluorique, malonique, méthanesulfonique, oxalique, picrique, maléique, lactique, nicotinique, plénylacétique, phosphorique, succinique, tartrique, les sels d'ammonium, de diéthylamine, de pipérazine, de nicotinamide, d'urée, de sodium, de potassium, de calcium, de magnésium, de zinc, de lithium, de méthylamino, de diméthylamino, de triméthylamino, de tris(hydroxyméthyl)aminométhane.

L'invention concerne les compositions pharmaceutiques pour l'homme ou l'animal comprenant à titre d'agent actif au moins un des composés décrits ci-dessus ou leur sel pharmaceutiquement acceptable.

En effet, ces composés sont utiles pour le traitement de l'athérosclérose et de la resténose artérielle. Ils ont la propriété de diminuer la prise de poids due à une accumulation de graisse abdominale, de diminuer l'augmentation du taux de cholestérol total et du cholestérol libre et le dépôt de triglycérides au niveau de la paroi artérielle et de réduire l'accumulation de macrophages au niveau des plaques athéromateuses. Ces composés ont en particulier la propriété d'inhiber la formation de cellules macrophages spumeuses en inhibant l'accumulation de vésicules lipidiques intra-cellulaire. Par extension, ces molécules sont donc capables de traiter l'obésité, le diabète de type II, l'ischémie cérébrale et les stéatoses hépatiques, en bloquant l'accumulation de vésicules lipidiques dans des cellules telles que l'hépatocyte, la cellule du muscle lisse, l'adipocyte et la cellule endothéliale.

Ces composés sont donc utiles comme agents actifs dans des méthodes ou des compositions pharmaceutiques pour le traitement et éventuellement la prévention de toutes les maladies associées à des désordres du métabolisme des lipides. A ce titre, on peut citer entre autres, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycérémie, la dyslipoprotéinémie, la chylomicronémie, la lipodystrophie, l'hyperglycémie, ainsi que les pathologies associées à ces dysfonctionnements : l'athérosclérose, l'obésité, le diabète de type II, et la résistance à l'insuline, l'insuffisance cardiaque et l'ischémie cérébrale (stroke).

Par ailleurs, ces composés ayant la propriété de réduire le rétrécissement de la paroi artérielle, ils sont utiles comme agents actifs dans des méthodes ou des compositions pharmaceutiques pour le traitement et éventuellement la prévention de la resténose.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention comprennent des quantités suffisantes d'au moins un composé décrit précédemment.

5 Sur la base des résultats obtenus *in vivo* et présentés dans la partie expérimentale ci-après, les compositions de l'invention peuvent être administrées dans le cadre d'un traitement en une plusieurs doses de 0,01 à 500 milligrammes par kilogramme de poids du corps par jour d'un ou plusieurs composés de l'invention.

10 La formulation des compositions pharmaceutiques selon l'invention est du type généralement utilisée dans le domaine pharmaceutique.

A titre d'exemple, il peut s'agir de vecteurs pharmaceutiques tels que, par exemple, des sels ou des
15 électrolytes, des sels de l'acide scorlique, de l'eau ou des solutions tamponnées, des solutions colloïdales, des substances à base de cellulose, du polyéthylène glycol, des polyacrylates, des cires, des protéines, ou tout autre substance capable de dissoudre ou de rendre le composé actif
20 disponible pour une action thérapeutique.

Les compositions de la présente invention peuvent être administrées sous forme injectable ou par voie orale, parentérale, nasale sous forme de spray, rectale ou vaginale, par l'implantation de réservoir ou dispensateurs
25 ou sous tout autre forme galénique en usage dans le domaine pharmaceutique.

Les formes injectables de ces compositions peuvent être des suspensions aqueuses ou oléagineuses. Ces suspensions peuvent être formulées selon tout procédé en
30 usage dans ce domaine en utilisant des solvants ou des diluants non toxiques comme par exemple le 1,3-butanediol. Parmi les solvants acceptables, il est possible d'utiliser de l'eau, des solutions tamponnées, des solutions de Ringer, ou des solutions isotoniques de sels. D'autres diluants

acceptables peuvent être constitués de mono ou di-glycérides synthétiques, des alcools à longue chaîne, ou des dispersants tels que la carboxyméthyl cellulose ou tout autre diluant ou émulsifiant utilisés dans la formulation de suspension pharmaceutique.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention administrées par voie orale, peuvent être sous forme de capsule, de cachet ou de suspensions aqueuse ou sous forme d'émulsion. Ces formulations peuvent éventuellement contenir des composés chimiques destinés à adoucir ou améliorer le goût.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent être administrées sous forme de suppositoire en mélangeant le produit avec un excipient non irritant, non allergique, solide à la température ambiante et liquide à la température rectale de manière à libérer le composé actif. De telles formulations peuvent utiliser par exemple de la cire d'abeille, des polyéthylèneglycols ou du beurre de cacao.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent également comprendre une combinaison d'un plusieurs composés de l'invention avec une ou plusieurs autres molécules thérapeutiques. Ces molécules peuvent être par exemple des agents hypolipémiant réduisant la synthèse du cholestérol comme les « statines », des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II comme par exemple le Losartan, des anticalciques, des antithrombotiques, des bêta-bloquants, des inhibiteurs des membres de la famille des récepteurs activés des proliférateurs du péroxysome (famille des PPAR), des inhibiteurs de la synthèse ou du métabolisme des triglycérides comme les Fénofibrate, des agents capables d'augmenter la résistance à l'insuline comme les Troglitazone ou les Pioglitazone et d'une manière générale, toute autre molécule capable d'améliorer les

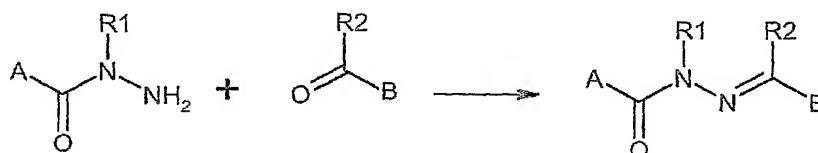
performances pharmacologiques des composés décrits dans la présente invention.

L'invention concerne aussi la préparation des composés
5 de formule (I) et des compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un desdits composés.

Les composés de formule (I) peuvent être préparés selon les techniques connues de l'homme de métier. La présente invention décrit à cet égard une voie de synthèse
10 générale qui est illustrée par le schéma ci-dessus et dans l'exemple de mode opératoire qui suit où les composés de départ sont obtenus dans le commerce ou peuvent être synthétisés selon des procédés habituels connus de l'homme de métier et décrits dans les livres classiques de chimie
15 organique ("Advanced Organic Chemistry" de M. B. Smith & J. March, Ed. John Wiley & Sons, "Handbook of Heterocyclic Chemistry" de A. R. Katritzky, Ed. Pergamon, et "Heterocyclic Chemistry" de J. A. Joule et K. Mills, Ed. Blackwell Science).

20

Il est entendu que l'invention n'est pas limitée à une voie de synthèse particulière, et s'étend à d'autres procédés permettant la production des composés de formule (I). A titre d'exemple, les composés de formule (I) peuvent
25 ainsi être préparés soit en phase liquide soit en phase parallèle sur support solide. Les méthodes ci-dessous sont données à titre non limitatif, et tous autres procédés permettant de créer des doubles liaisons de type imines N=C substituées peuvent être utilisés pour préparer les
30 composés de l'invention.



Dans le schéma ci-dessus, R1, R2, A et B ont la même signification que précédemment.

Selon le schéma ci-dessus, les composés de l'invention de formule (I) sont directement préparés par une réaction de condensation entre d'une part la matière première désignée carbo-hydrazide représentée par la formule A-CO-NR1-NH2 et un aldéhyde ou une cétone représentée par la formule R2-CO-B, pour lesquels les groupes A et R1 d'une part et B et R2 d'autre part ont respectivement les significations décrites pour les formules (II) à (VIII). Ces matières premières de départ mises en jeu sont commerciales et peuvent être acquises auprès de sociétés de chimie à façon telles que Maybridge (Grande-Bretagne) ou Pfaltz-Bauer (USA), ce choix de sociétés n'étant pas exclusif.

Cette réaction de condensation est conduite préférentiellement en atmosphère inerte, entre 0°C et 50°C de préférence à température ambiante en présence d'une base organique amine tertiaire de préférence la base de Hünig di-isopropyléthylamine DIEA, dans un solvant dipolaire aprotique de préférence le diméthylformamide DMF anhydre ou dans l'éthanol à reflux pendant 6 à 8 heures. Le monitoring de l'avancement de la réaction est réalisé par analyse HPLC permettant de contrôler le temps de réaction préférentiellement inférieur à 24 h.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront des exemples qui suivent et dans lesquels il sera fait référence aux dessins en annexe où :

- La figure 1 représente les effets de doses croissantes du composé CGP02-01 sur l'accumulation de vésicules lipidiques dans une cellule macrophage cultivée en présence de lipoprotéines marquées à l'aide de l'agent

fluorescent Cyanine 3. La courbe dose réponse indique une IC50 de 5×10^{-7} M.

5 - La figure 2 montre la réduction de la prise de poids par réduction de la masse graisseuse abdominale chez des souris ApoE négative après traitement par le composé CGP02-01. Les souris ont été traitées pendant 41 jours à une dose de 20µg de composé CGP02-01 par jour. Les souris contrôles et les souris traitées ont été alimentées par un régime normal sans surcharge en cholestérol.

10 - La figure 3 représente l'effet du composé CGP02-01 sur l'augmentation du taux de cholestérol libre dans le plasma chez des souris ApoE négative. Les souris ont été traitées d'une manière identique à celle qui est décrite dans la figure 2.

15 - La figure 4 montre la variation du taux de cholestérol total chez une souris ApoE négative traitée ou non traitée par le composé CGP02-01.

20 - La figure 5 montre la variation du taux de triglycérides présent dans l'aorte de souris ApoE négative traitées ou non traitées par le composé CGP02-01.

25 - La figure 6 montre la modification de la plaque d'athérome chez des souris ApoE négative traitées ou non traitées par le composé CGP02-01. On note la présence d'une situation inflammatoire et de nombreux macrophages spumeux dans la lésion des souris non traitées, et la réduction significative de ces macrophages ainsi que l'absence de réaction inflammatoire dans l'aorte des souris traitées.

Exemple 1 : Synthèse du CGP02-01.

30 Dans un tricol sec équipé d'une agitation magnétique, sont introduits 510,08 mg de l'acide [benzo(b)thiophène]-2-carboxylique hydrazide commercial dissout dans 28 ml de DMF anhydre. Après addition de 256 µl de DIEA (diéthylisopropylamine), la solution est agitée à

température ambiante pendant 5 min. A cette solution légèrement colorée jaune sont additionnés 538,27 mg de 4,6-diméthosysalicyl-aldéhyde, le milieu est agité à température ambiante pendant 24h. L'avancement de la réaction est suivi
 5 par analyse HPLC jusqu'à consommation complète de la matière première. Après évaporation du solvant, le résidu solide obtenu est recristallisé dans CH₃CN puis lavé à l'éther éthylique. Le produit purifié obtenu N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène]-1-benzothiophène-2-
 10 carbohydrazide est un solide jaune (743,6 mg, rdt = 71%).

Données physico-chimiques :

Masse moléculaire : 356,40 g/mol

Point de fusion : 205,4°C

Pureté LC-MS : 100% (M+1 = 357,33)

15 Pureté HPLC : 95,8% (temps de rétention : 20 min, détection UV : 200-400 nm)

RMN 1H (DMSO-d₆; 400MHz) : δ (ppm) 3,799 (s, 3H, OCH₃), 3,862 (s, 3H, OCH₃), 6,16 (s, 1H, Ar), 6,17 (s, 1H, Ar), 7,495 (m, 2H, Ar), 8,02 (dd, 1H, J=7,2 Hz et 1,3 Hz),
 20 8,07 (dd, 1H, Ar, J=7,2 Hz et 1,4 Hz), 8,231 (s, 1H, CH=C), 8,861 (s, 1H, CH=N), 12,26 (s, 1H, OH), 12,348 (s, 1H, N-NH-CO).

RMN 13C (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ (ppm) 55,438 (OCH₃), 55,948 (OCH₃), 90,524 (CH, Ar), 93,843 (CH, Ar), 122,846 (CH, Ar), 125,097 (CH, Ar), 124,439 (2CH, Ar), 125,684 (CH=C),
 25 126,577 (CH=N), 145,980 (CO-NH=N).

IR-FT (KBr 0,05%) : 3445,66 (Ar-OH), 1630,21 (-CO-NH=N), 1600,27 (-NH-N=C-) cm⁻¹.

Analyse élémentaire : C₁₈H₁₆N₂O₄S+0,5 H₂O

	% C	% H	% N	% S
Théorique	59,17	4,69	7,67	8,77
Trouvée	59,40	4,66	7,83	8,79

Exemple 2 : Cultures cellulaires.

Plusieurs lignées de cellules permanentes peuvent être utilisées pour démontrer l'effet des molécules de la famille à laquelle appartient la molécule CGP02-01 sur la fixation et l'accumulation de lipides dans des vésicules intracellulaires. Ces cellules peuvent incorporer des lipoprotéines, des lipoprotéines modifiées, par exemple oxydées ou acétylées, des triglycérides ou des chylomicrons. Ces cellules ont la capacité de se transformer en cellules spumeuses et peuvent ainsi présenter un phénotype athérogène. Il est possible d'utiliser, à titre d'exemple, les cellules THP1, U937, KG1 ou tout autre cellule pouvant être activée et différenciée en macrophage, cellule endothéliale, cellule du muscle lisse, hépatocyte ou adipocyte puis mise en culture en présence de milieu contenant des lipoprotéines.

D'autres types de cellules ayant été génétiquement modifiées pour exprimer des récepteurs membranaires spécifiques de la captation de lipoprotéines ou des acides gras peuvent également être utilisées. Ces récepteurs membranaires peuvent faire partie de la famille des molécules scavenger contenant des protéines telles que SRAI, SRAII, SRBI, CD36 ou des membres de la famille des récepteurs des acides gras (FABP) par exemple.

A titre d'exemples, on peut citer plus particulièrement des cellules du type des cellules THP1 différenciées sous l'action de phorbol 12-myristate-13-acetate (PMA) à une concentration de 10^{-7} M, ont été utilisées pour mesurer la formation et l'accumulation de vésicules lipidiques observées au cours de la formation de macrophage spumeux en présence ou en absence du composé CGP02-01.

Les cellules sont cultivées dans des plaques à 96 puits, à une densité de 1, 2 ou 5×10^5 cellules par ml en

milieu RPMI-1640 ou en milieu MEM contenant 1%, 2%, 5 % ou 10% de sérum de veau foetal (SVF), 100 Unité / ml de pénicilline, 100 µg/ml de streptomycine, 200 mM de L-Glutamine à 37°C en incubateur à CO₂. Le milieu de culture
5 peut être remplacé tous les deux jours.

Dans le présent exemple, l'accumulation de vésicules lipidiques au sein de la cellule a été mesurée en utilisant des cellules THP1 après fixation par la paraformaldehyde en milieu PBS à l'aide d'une solution contenant un marqueur
10 fluorescent de type Oil Red O pour visualiser les vésicules. L'image des cellules riches en vésicules a été analysée à l'aide d'un microscope équipé d'une caméra CCD et des logiciels nécessaires à l'analyse.

Les cellules THP-1 (5.10^5 cellules/ml) (ECACC) étaient
15 maintenues et cultivées dans du milieu RPMI-1640 contenant 10% de sérum de veaux foetal (FBS), 200 mM de L-Glutamine, 100 Unités/ml de pénicilline et 100 µg/ml de Streptomycine (Invitrogen-Life Technologies) à 37°C, dans un incubateur à 5% CO₂. Le milieu était remplacé tous les 2-3 jours.

20 Pour induire la différenciation des THP-1, $1.25 \cdot 10^5$ cellules/puits étaient déposées dans des puits d'une plaque de culture 96 puits, dans leur milieu de culture contenant 10^{-7} M de phorbol 12-myristate-13-acetate (Sigma), pendant 24 heures à 37°C, 5% CO₂. Les THP-1 différenciées étaient
25 alors incubées avec des LDLox couplées à la cyanine-3 (1.5 µg/ml) en présence ou en absence de la molécule CGP02-01 (concentrations comprises entre 10^{-5} M et $3.16 \cdot 10^{-10}$ M) pendant 24 heures à 37°C, 5% CO₂. Après fixation des cellules au paraformaldéhyde 4%, les noyaux étaient marqués au Hoechst
30 33342 (10 µg/ml) pendant 20 minutes, à température ambiante. Après deux lavages, 16 images/puits du signal liée à la cyanine-3 et au Hoechst 33342 étaient prises en utilisant un microscope à fluorescence couplé à une caméra CCD. Chaque

image était analysée et quantifiée avec le logiciel MetaMorph (Universal Imaging).

Le tableau 1 ci-dessous rapporte le pourcentage observés pour l'inhibition de la captation et de l'accumulation sous forme de vésicules lipidiques, de lipoprotéines marquées à la cyanine 3, par des cellules exprimant le scavenger CD36. Les cellules ont été incubées en présence de chacune des molécules constituant cette famille et représentées par la molécule CGP02-01 à une concentration finale et identique pour chaque molécule de 2,5 μM .

Tableau 1

Composés	Inhibition de l'accumulation de LDL ox (%)
CGP02-02	64
CGP02-03	82
CGP02-04	61
CGP02-05	77
CGP02-01	76
CGP02-06	71
CGP02-07	63
CGP02-08	58
CGP02-09	53
CGP02-10	52
CGP02-11	44
CGP02-12	43
CGP02-13	68
CGP02-14	81
CGP02-15	40
CGP02-16	77
CGP02-17	88
CGP02-18	78

Le tableau de l'annexe 1 donne les structures de composés de l'invention ainsi que leur code par rapport au tableau 1 ci-dessus ainsi que leur pourcentage d'inhibition à une concentration de 25 μM sur les cellules THP1 pendant 24 heures.

Exemple 3: Traitement de souris athéromateuse.

Différents types d'animaux peuvent être utilisés pour étudier les modifications du métabolisme des lipides, la formation de lésions artérielles et la progression d'une plaque d'athérome. Ces animaux sont disponibles dans le commerce. Il est possible d'utiliser des souris, des rats, des lapins hyperlipémiques (HWWL) ou des animaux plus importants comme le porc ou le singe. Des animaux génétiquement modifiés peuvent également être utilisés comme par exemple des souris ApoE -/- , LDL-R -/-, ApoAI -/- . Dans l'exemple qui est décrit dans la présente invention, des souris dépourvues du gène codant pour l'Apo lipoprotéine E (ApoE -/-) ont été utilisées. Ces souris sont un modèle de référence pour l'étude de l'athérosclérose. Des souris male C57BL/6J homozygote pour la délétion du gène ApoE ont été soumises à un régime normal jusqu'à l'âge de huit semaines. Puis ces souris, âgées de huit semaines, ont reçu ad libitum un régime normal non enrichi en cholestérol et en acide gras pendant toute la durée de l'étude. Une partie des souris ont été traitées par voie intra péritonéale avec le composé CGP02-01 tous les jours à raison d'une dose de 20 µg par souris et par jour (1 mg/ kg/ jour). Après prélèvement du sang pour les analyses biochimiques, les souris ont été euthanasiées.

Exemple 4: Mesure du cholestérol libre dans le plasma.

La mesure du cholestérol libre peut se faire par une méthode enzymatique. Le cholestérol libre est oxydé par la cholestérol oxydase en Delta 4 cholestenone et produit de façon simultanée du peroxyde d'hydrogène. L'hydrogène peroxyde permet ensuite la condensation oxydative de la DHESA et de l'aminopyrène produisant une couleur bleue. La quantité de cholestérol libre est alors mesurée par l'absorbance de la couleur bleue. Les échantillons peuvent

être récupéré sur un tampon citrate contenant de l'EDTA et de l'héparine. Cet essai peut être obtenu sous forme de kit dans le commerce.

5

Exemple 5: Mesure du Cholestérol total dans le plasma.

Le cholestérol total circulant peut être mesuré par un dosage enzymatique à l'aide de kit existant dans le commerce. Ce dosage peut par exemple utiliser une séquence enzymatique du type cholestero-esterase/ cholesteroxydase / peroxydase chromogène. En résumé, le cholestérol esterifié total est transformé en cholestérol libre et acide gras par l'action de la cholestérol esterase. Le cholestérol non esterifié est ensuite mesuré par la formation de quinoneimine en présence de cholestérol oxydase, et de peroxydase. L'intensité de la coloration quinoneimine est proportionnelle à la quantité de cholestérol présente dans l'échantillon.

20

Exemple 6: Mesure des triglycérides circulant.

Le dosage des triglycérides sériques peut être réalisé par voie enzymatique à l'aide de kit existant dans le commerce. En résumé, les triglycérides sont traités par une lipase pour générer du glycérol et des acides gras. En présence d'ATP, le glycérol est transformé en glycérol 3 phosphate par de la glycerokinase. Le glycérol 3 phosphate est ensuite transformé en dihydroxyacetone en générant de l'eau oxygénée (H_2O_2) qui peut être détectée par la formation de quinonéimine en présence de parachlorophénol, d'amino-4-antipyrine et de peroxydase. L'intensité de la coloration quinonéimine est alors mesurée à 505 nm. Cette coloration est proportionnelle à la quantité de triglycérides présents dans l'échantillon.

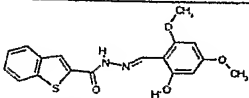
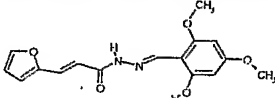
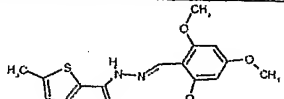
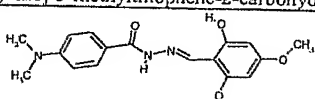
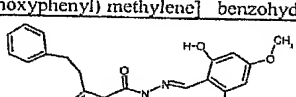
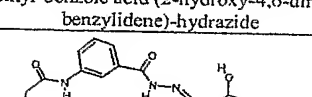
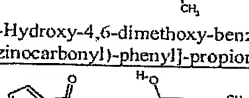
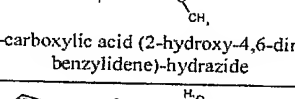
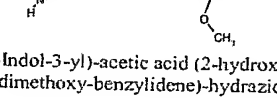
30

Exemple 7: Analyse des lésions aortiques chez l'animal.

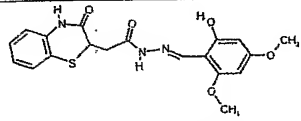
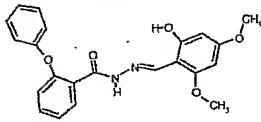
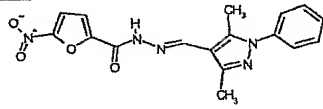
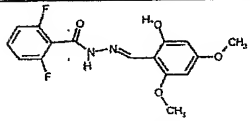
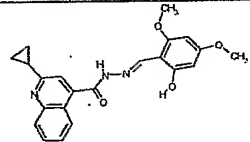
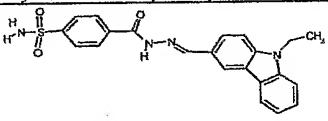
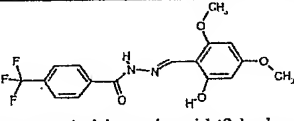
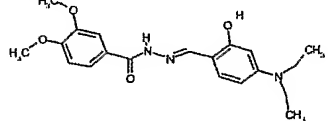
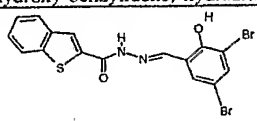
5 Les aortes des souris ont été fixées à la paraformaldehyde et disséquées en sections de 10 μm pour l'analyse histologique des lésions.

Pour l'analyse biochimique, les aortes sont perfusées à l'aide de tampon salin contenant de l'EDTA. Le tissu adipeux est retiré avant analyse. L'extrait lipidique a été
10 ensuite lyophilisé avant analyse.

ANNEXE I

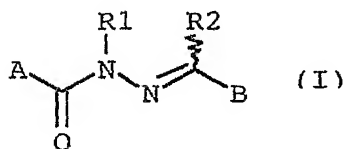
Structure	Code Number	Inhibition at 2.5 μ M on THP-1 (24 hours)
 Benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide	CGP02-01	76%
 (2Z)-3-(2-furyl)-N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl) methylene] acrylohydrazide	CGP02-02	64%
 N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl) methylene]-5-methylthiophene-2-carbohydrazide	CGP02-03	82%
 4-(dimethylamino)-N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl) methylene] benzohydrazide	CGP02-04	61%
 2-phenethyl-benzoic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide	CGP02-05	77%
 N-[3-(2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene-hydrazinocarbonyl)-phenyl]-propionamide	CGP02-06	71%
 Furan-2-carboxylic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide	CGP02-07	63%
 (1H-Indol-3-yl)-acetic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide	CGP02-08	58%
 (2-Chloro-phenoxy)-acetic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide	CGP02-09	53%

ANNEXE I (suite)

 <p>(3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-2-yl)-acetic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-10	52%
 <p>2-Phenoxy-benzoic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-11	44%
 <p>5-Nitro-furan-2-carboxylic acid (3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethylene)-hydrazide</p>	CGP02-12	43%
 <p>2,6-Difluoro-benzoic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-13	68%
 <p>2-Cyclopropyl-quinoline-4-carboxylic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-14	81%
 <p>4-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-ylmethylene)-hydrazinocarbonyl)-benzenesulfonamide</p>	CGP02-15	40%
 <p>4-Trifluoromethyl-benzoic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-16	77%
 <p>3,4-Dimethoxy-benzoic acid (4-diethylamino-2-hydroxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-17	88%
 <p>Benzo[h]thiophene-2-carboxylic acid (3,5-dibromo-2-hydroxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-18	78%

REVENDICATIONS

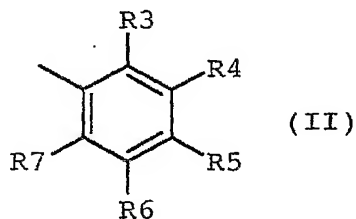
1) Un composé de formule générale (I) suivante :
dans laquelle :



- 5 - R1 et R2, identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, un radical fluoroalkyle de 1 à 6 atomes de carbones et de 3 à 7 atomes de fluor,
- 10 - A représente un groupement aromatique de un ou plusieurs cycles comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,
- B représente un groupement phényle éventuellement substitué.

15

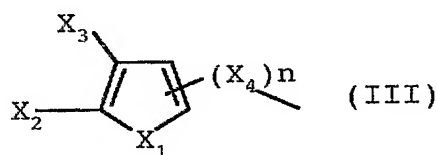
2) Un composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que B représente un groupement phényle de formule (II) suivante :



- 20 dans laquelle R3, R4, R5, R6 et R7, identiques ou différents, sont choisis parmi : un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et plus particulièrement de fluor, chlore et brome, un groupe de formule -OH, -OR8 ou -OCOR9, où R8 et R9 représentent un radical alkyl inférieur linéaire ou
- 25 ramifié de 1 à 6 carbones, un groupe amino -NH2 ou -N(r, r')

dans lequel r et r' identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable, de préférence en position para.

3) Un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que A représente un groupement de formule (III) suivante :



10

dans laquelle :

- X₁ est choisi parmi :

. un atome d'oxygène et dans ce cas le groupement de formule (III) est un noyau 2-furanyl ou 3-furanyl en fonction de la position de la chaîne -(X₄)_n-acyl-hydrazide sur les carbones α ou β de cet hétérocycle,

. un atome de soufre et dans ce cas le groupement de formule (III) est un noyau 2-thiophène ou 3-thiophène en fonction de la position de la chaîne -(X₄)_n-acyl-hydrazide sur les carbones α ou β, cet atome de soufre pouvant porter un atome d'oxygène pour former un sulfoxyde ou deux atomes d'oxygène pour former une sulfone,

. un atome d'azote et dans ce cas le groupement de formule (III) est un noyau 2-pyrrol ou 3-pyrrol en fonction de la position de la chaîne acyl-hydrazide sur les carbones α ou β de cet hétérocycle, cet atome d'azote pouvant porter un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbones, un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor, un radical acyle -COR₁₀ dans lequel R₁₀ représente une chaîne alkyle

linéaire ou ramifiée de 1 à 6 carbones, ou un radical aryle ou aralkyle,

. un atome d'oxygène et dans ce cas le groupement de formule (III) est un N-oxyde.

5 - X_2 et X_3 , identiques ou différents, sont choisis parmi :

10 . un atome d'hydrogène, une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée inférieure de 1 à 6 atomes de carbone, un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor,

. un atome d'halogène, préférentiellement un atome de fluor, de chlore ou de brome,

15 . un groupe nitro $-NO_2$, un groupe amino $-NH_2$ ou un groupe $-N(r, r')$, dans lequel r et r' identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable,

20 ou encore X_2 et X_3 sont inclus dans un cycle aromatique de type benzénique ou aza-benzénique si ce cycle comporte un atome d'azote, pour former un hétérocycle aromatique de type benzofurane lorsque X_1 est un atome d'oxygène, un noyau benzopyrrole lorsque X_1 est un atome d'azote libre ou substitué comme ci-dessus, un noyau benzothiophène lorsque
25 X_1 est un atome de soufre libre ou substitué comme ci-dessus ou encore un noyau de type pyridino si un atome d'azote intracyclique est présent,

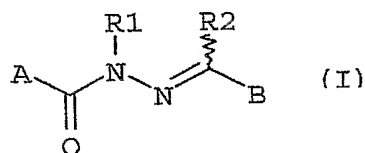
- n est 0 ou 1,

30 - X_4 , s'il est présent, représente un groupe $-CH_2-$, $-OCH_2-$, ou $-CH=CH-$.

4) Un composé de formule (I) selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (IV) suivante :

REVENDICATIONS

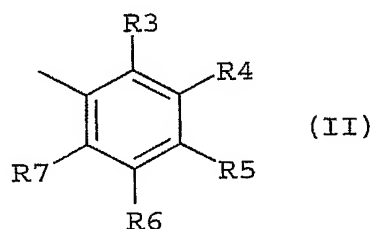
1) Un composé de formule générale (I) suivante :
dans laquelle :



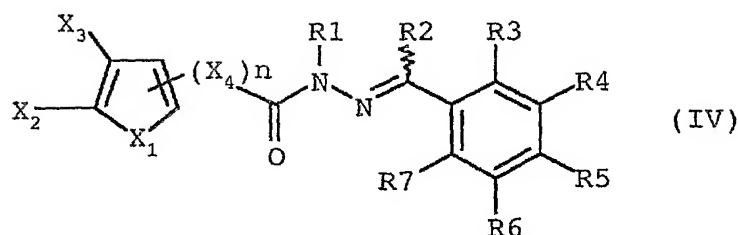
- 5 - R1 et R2, identiques ou différents, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, un radical fluoroalkyle de 1 à 6 atomes de carbones et de 3 à 7 atomes de fluor,
- 10 - A représente un groupement aromatique de un ou plusieurs cycles comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes,
- B représente un groupement phényle éventuellement substitué.

15

2) Un composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que B représente un groupement phényle de formule (II) suivante :



- 20 dans laquelle R3, R4, R5, R6 et R7, identiques ou différents, sont choisis parmi : un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et plus particulièrement de fluor, chlore et brome, un groupe de formule -OH, -OR8 ou -OCOR9, où R8 et R9 représentent un radical alkyl inférieur linéaire ou
- 25 ramifié de 1 à 6 carbones, un groupe amino -NH₂ ou -N(r, r')



dans laquelle X1, X2, X3, R1 et R2 ont la même signification que dans les revendications précédentes et R3 à R7 identiques ou différents, sont choisis parmi : un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et plus particulièrement de fluor, chlore et brome, un groupe de formule -OH, -OR8 ou -OCOR9, où R8 et R9 représentent un radical alkyl inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 carbones, un groupe amino -NH₂ ou -N(r, r') dans lequel r et r' identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable, de préférence en position *para*,

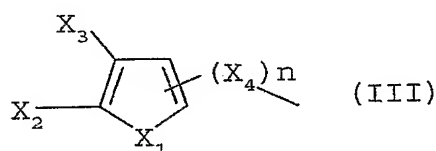
15 - n est 0 ou 1,
 - X4, s'il est présent, représente un groupe -CH₂-, -OCH₂-, ou -CH=CH-.

5) Un composé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe comprenant :

- N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène]-1-benzothiophène-2-carbohydrazide (désigné CGP02-01),
- (2Z)-3-(2-furyl)-N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène] acrylohydrazide (désigné CGP02-02),

dans lequel r et r' identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable, de préférence en position para.

3) Un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que A représente un groupement de formule (III) suivante :



10

dans laquelle :

- X₁ est choisi parmi :

. un atome d'oxygène et dans ce cas le groupement de formule (III) est un noyau 2-furanyl ou 3-furanyl en fonction de la position de la chaîne -(X₄)_n-acyl-hydrazide sur les carbones α ou β de cet hétérocycle,

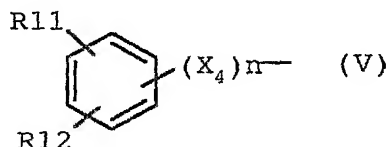
. un atome de soufre et dans ce cas le groupement de formule (III) est un noyau 2-thiophène ou 3-thiophène en fonction de la position de la chaîne -(X₄)_n-acyl-hydrazide sur les carbones α ou β, cet atome de soufre pouvant porter un atome d'oxygène pour former un sulfoxyde ou deux atomes d'oxygène pour former une sulfone,

. un atome d'azote et dans ce cas le groupement de formule (III) est un noyau 2-pyrrol ou 3-pyrrol en fonction de la position de la chaîne acyl-hydrazide sur les carbones α ou β de cet hétérocycle, cet atome d'azote pouvant porter un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur de 1 à 6 atomes de carbones, un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor, un radical acyle -COR₁₀ dans lequel R₁₀ représente une chaîne alkyle

- N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène]-5-méthylthiophène-2-carbohydrazide (désigné CGP02-03),
- 5 • 2-furancarboxylique acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-07),
- (1H-indol-3-yl) acétique acide(2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-08),
- 10 • benzo[b]thiophène-2-carboxylique acide (3,5-dibromo-2-hydroxy-benzylidene)-hydrazide (désigné CGP02-18).

6) Le N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)
15 méthylène]-1-benzothiophène-2-carbohydrazide (CGP02-01).

7) Un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que A représente un groupement de formule (V) suivante :



20

dans laquelle :

- n est 0 ou 1
- X₄ s'il est présent représente un groupe -CH₂- ou -OCH₂-, -CH=CH-,
- 25 - R11 et R12, identiques ou différents, en positions *ortho*, *méta* ou *para* par rapport à la liaison avec -X₄- ou le reste -CO-, sont choisis parmi : un groupement alkyle inférieur à chaîne linéaire ou ramifiée de 1 à 6 atomes de carbone ou aralkyle ou un radical fluoroalkyle ayant de 1 à
- 30 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor, un radical

linéaire ou ramifiée de 1 à 6 carbones, ou un radical aryle ou aralkyle,

. un atome d'oxygène et dans ce cas le groupement de formule (III) est un N-oxyde.

5 - X_2 et X_3 , identiques ou différents, sont choisis parmi :

10 . un atome d'hydrogène, une chaîne alkyle linéaire ou ramifiée inférieure de 1 à 6 atomes de carbone, un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor,

. un atome d'halogène, préférentiellement un atome de fluor, de chlore ou de brome,

15 . un groupe nitro $-NO_2$, un groupe amino $-NH_2$ ou un groupe $-N(r, r')$, dans lequel r et r' identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable,

20 ou encore X_2 et X_3 sont inclus dans un cycle aromatique de type benzénique ou aza-benzénique si ce cycle comporte un atome d'azote, pour former un hétérocycle aromatique de type benzofurane lorsque X_1 est un atome d'oxygène, un noyau benzopyrrole lorsque X_1 est un atome d'azote libre ou substitué comme ci-dessus, un noyau benzothiophène lorsque
25 X_1 est un atome de soufre libre ou substitué comme ci-dessus ou encore un noyau de type pyridino si un atome d'azote intracyclique est présent,

- n est 0 ou 1,

30 - X_4 , s'il est présent, représente un groupe $-CH_2-$, $-OCH_2-$, ou $-CH=CH-$.

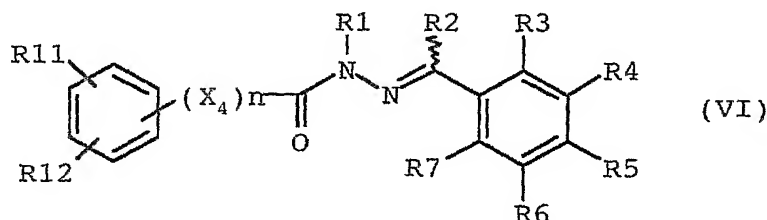
4) Un composé de formule (I) selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (IV) suivante :

-OH, -OR13 où R13 représente un groupement alkyle inférieur à chaîne linéaire ou ramifiée de 1 à 6 atomes de carbone, un halogène et plus particulièrement du fluor et tout spécialement dans ce cas, lorsque R11 et R12 sont des atomes
 5 de fluor, ils sont en *ortho* de part et d'autre de la liaison avec -X₄- ou le reste -CO-,

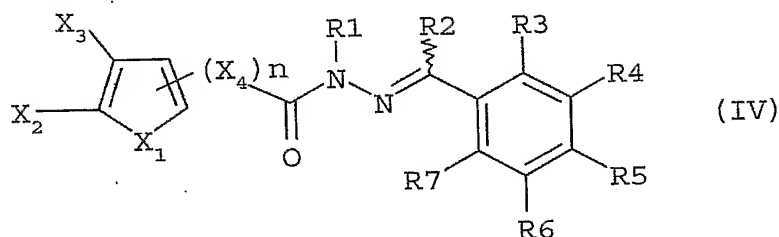
ou R12 représente un atome d'hydrogène et R11 représente un groupement sulfonamide de type -SO₂NH₂ en *para* par rapport à la liaison avec -X₄- ou le reste -CO-,

10 ou encore R11 représente un atome d'hydrogène et R12 représente un groupe -Ophényl en *ortho* par rapport à la liaison avec -X₄- ou le reste -CO-.

8) Un composé de formule (I) selon la revendication 7,
 15 caractérisé en ce qu'il répond à la formule (VI) suivante :



dans laquelle X₄, R1, R2, R11 et R12 ont la même signification que dans les revendications précédentes et R3
 20 à R7 identiques ou différents, sont choisis parmi : un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et plus particulièrement de fluor, chlore et brome, un groupe de formule -OH, -OR8 ou -OCOR9, où R8 et R9 représentent un radical alkyl inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 carbones, un groupe amino -NH₂,
 25 ou -N(r, r') dans lequel r et r' identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r



dans laquelle X1, X2, X3, R1 et R2 ont la même
signification que dans les revendications précédentes et R3
5 à R7 identiques ou différents, sont choisis parmi : un atome
d'hydrogène, un atome d'halogène et plus particulièrement de
fluor, chlore et brome, un groupe de formule -OH, -OR8 ou
-OCOR9, où R8 et R9 représentent un radical alkyl inférieur
linéaire ou ramifié de 1 à 6 carbones, un groupe amino -NH₂
10 ou -N(r, r') dans lequel r et r' identiques ou différents
représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou
ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r
et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille
variable, de préférence en position *para*,

15 - n est 0 ou 1,

- X4, s'il est présent, représente un groupe -CH₂-, -
OCH₂-, ou -CH=CH-.

20 5) Un composé selon la revendication 4, caractérisé en
ce qu'il est choisi dans le groupe comprenant :

- N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène]-1-benzothiophène-2-carbohydrazide (désigné CGP02-01),
- (2Z)-3-(2-furyl)-N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène] acrylohydrazide
25 (désigné CGP02-02),

et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable, de préférence en position para.

9) Un composé de formule (I) selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe comprenant :

- (4-diméthylamino)-N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl) méthylène]benzohydrazide (désigné CGP02-04),
- 10 • 2-phenéthylbenzoïque acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-05),
- N-[3-2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène-hydrazinocarbonyl) -phényl]-propionamide (désigné CGP02-06),
- 15 • (3-chloro-phénoxy)-acétique acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzylidène)-hydrazide (CGP02-09),
- 2-phénoxy-benzoïque acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-11),
- 20 • 2,6-difluorobenzoïque acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-13),
- 4-trifluorométhylbenzoïque acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-16),
- 25 • 3,4-diméthoxybenzoïque acide (4-diéthylamino-2-hydroxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-17).

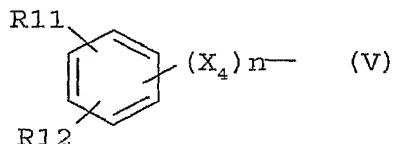
30

10) Un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que A représente un groupement de formule (VII) suivante :

- N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène]-5-méthylthiophène-2-carbohydrazide (désigné CGP02-03),
- 5 • 2-furancarboxylique acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-07),
- (1H-indol-3-yl) acétique acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-08),
- 10 • benzo[b]thiophène-2-carboxylique acide (3,5-dibromo-2-hydroxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-18).

6) Le N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl)méthylène]-1-benzothiophène-2-carbohydrazide (CGP02-01).

7) Un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que A représente un groupement de formule (V) suivante :

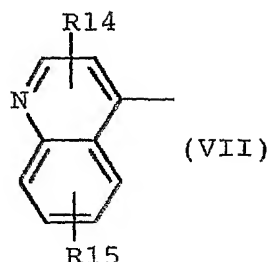


20

dans laquelle :

- n est 0 ou 1
- X₄ s'il est présent représente un groupe -CH₂- ou -OCH₂-, -CH=CH-,
- 25 - R11 et R12, identiques ou différents, en positions ortho, méta ou para par rapport à la liaison avec -X₄- ou le reste -CO-, sont choisis parmi : un groupement alkyle inférieur à chaîne linéaire ou ramifiée de 1 à 6 atomes de carbone ou aralkyle ou un radical fluoroalkyle ayant de 1 à
- 30 6 atomes de carbone et de 3 à 7 atomes de fluor, un radical

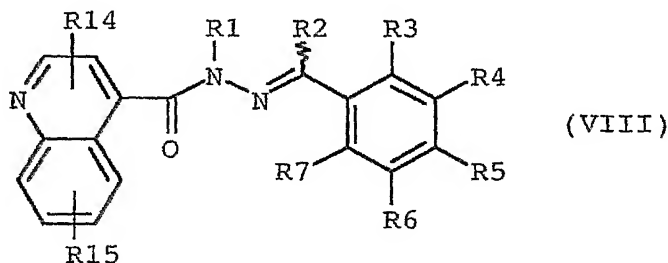
dans laquelle :



- R15 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome
 5 d'halogène et plus particulièrement un fluor, un chlore ou
 un brome, un groupe -OH, -OR16 dans lequel R16 représente un
 radical alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée de 1 à 6
 carbones ou un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de
 carbone et de 3 à 7 atomes de fluor et plus particulièrement
 10 un radical trifluorométhyle CF₃, R15 étant positionné sur
 l'un des quatre sites libres restants de la partie
 aromatique bicyclique 3-oxo-3,4-dihydro-benzothiazin-yl,

- R14 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié
 15 de 1 à 6 carbones et plus particulièrement un radical
 cyclopropyle.

11) Un composé de formule (I) selon la revendication
 10, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (VIII)
 20 suivante :

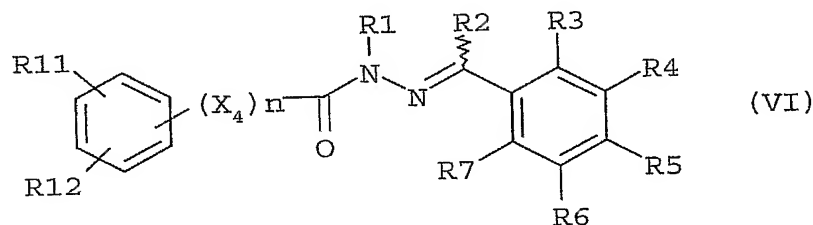


-OH, -OR₁₃ où R₁₃ représente un groupement alkyle inférieur à chaîne linéaire ou ramifiée de 1 à 6 atomes de carbone, un halogène et plus particulièrement du fluor et tout spécialement dans ce cas, lorsque R₁₁ et R₁₂ sont des atomes
 5 de fluor, ils sont en ortho de part et d'autre de la liaison avec -X₄- ou le reste -CO-,

ou R₁₂ représente un atome d'hydrogène et R₁₁ représente un groupement sulfonamide de type -SO₂NH₂ en para par rapport à la liaison avec -X₄- ou le reste -CO-,

10 ou encore R₁₁ représente un atome d'hydrogène et R₁₂ représente un groupe -Ophényl en ortho par rapport à la liaison avec -X₄- ou le reste -CO-.

8) Un composé de formule (I) selon la revendication 7,
 15 caractérisé en ce qu'il répond à la formule (VI) suivante :



dans laquelle X₄, R₁, R₂, R₁₁ et R₁₂ ont la même signification que dans les revendications précédentes et R₃
 20 à R₇ identiques ou différents, sont choisis parmi : un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et plus particulièrement de fluor, chlore et brome, un groupe de formule -OH, -OR₈ ou -OCOR₉, où R₈ et R₉ représentent un radical alkyl inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 carbones, un groupe amino -NH₂,
 25 ou -N(r, r') dans lequel r et r' identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r

dans laquelle R1, R2, R14 et R15 ont la même signification que dans les revendications précédentes et R3 à R7 identiques ou différents, sont choisis parmi : un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et plus particulièrement de fluor, chlore et brome, un groupe de formule -OH, -OR8 ou -OCOR9, où R8 et R9 représentent un radical alkyl inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 carbones, un groupe amino -NH₂ ou -N(r, r') dans lequel r et r' identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable, de préférence en position para.

15

12) Un composé de formule (I) selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'il est le 2-cyclopropylquinoline-4-carboxylique acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-14).

20

13) Un sel d'un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

25

14) Composition pharmaceutique comprenant à titre d'agent actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13.

30

15) Composition selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement et/ou à la prévention des maladies associées à des désordres du métabolisme des lipides.

et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable, de préférence en position para.

9) Un composé de formule (I) selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe comprenant

:

- (4-diméthylamino)-N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-diméthoxyphényl) méthylène]benzohydrazide (désigné CGP02-04),
- 10 • 2-phénéthylbenzoïque acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-05),
- N-[3-2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène-hydrazinocarbonyl]-phényl]-propionamide (désigné CGP02-06),
- 15 • (3-chloro-phénoxy)-acétique acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzylidène)-hydrazide (CGP02-09),
- 2-phénoxy-benzoïque acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-11),
- 20 • 2,6-difluorobenzoïque acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxybenzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-13),
- 4-trifluorométhylbenzoïque acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-16),
- 25 • 3,4-diméthoxybenzoïque acide (4-diéthylamino-2-hydroxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-17).

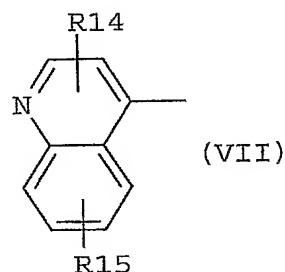
30

10) Un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que A représente un groupement de formule (VII) suivante :

16) Composition selon l'une des revendications 14 ou 15, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement et/ou à la prévention des maladies cardiovasculaires.

5 17) Composition selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement et/ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe comprenant l'athérosclérose, la resténose artérielle, l'obésité, le diabète de type II,
10 l'ischémie cérébrale, les stéatoses hépatiques, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycémie, la dyslipoprotéinémie, la chylomicronémie, la lipodystrophie, l'hyperglycémie, l'athérosclérose.

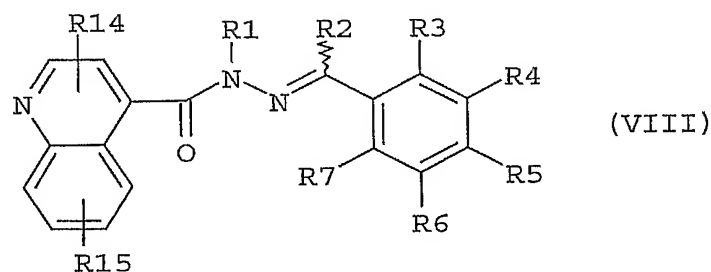
dans laquelle :



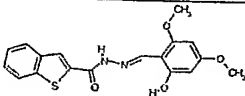
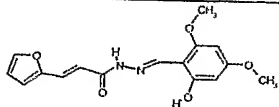
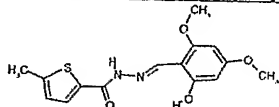
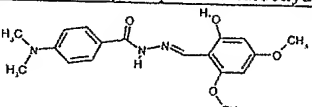
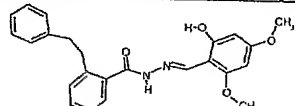
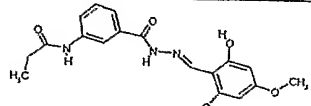
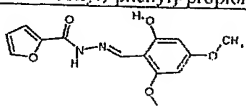
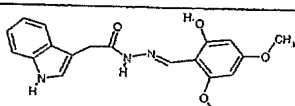
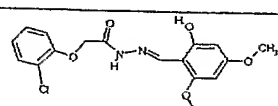
- R15 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome
 5 d'halogène et plus particulièrement un fluor, un chlore ou
 un brome, un groupe -OH, -OR16 dans lequel R16 représente un
 radical alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée de 1 à 6
 carbones ou un radical fluoroalkyle ayant de 1 à 6 atomes de
 carbone et de 3 à 7 atomes de fluor et plus particulièrement
 10 un radical trifluorométhyle CF₃, R15 étant positionné sur
 l'un des quatre sites libres restants de la partie
 aromatique bicyclique 3-oxo-3,4-dihydro-benzothiazin-yl,

- R14 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié
 15 de 1 à 6 carbones et plus particulièrement un radical
 cyclopropyle.

11) Un composé de formule (I) selon la revendication
 10, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (VIII)
 20 suivante :



ANNEXE I

Structure	Code Number	Inhibition at 2.5 μ M on THP-1 (24 hours)
 <p>Benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-01	76%
 <p>(2Z)-3-(2-furyl)-N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl) methylene] acryloylhydrazide</p>	CGP02-02	64%
 <p>N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl) methylene]-5-methylthiophene-2-carboxylic acid hydrazide</p>	CGP02-03	82%
 <p>4-(dimethylamino)-N'-[(1E)-(2-hydroxy-4,6-dimethoxyphenyl) methylene] benzohydrazide</p>	CGP02-04	61%
 <p>2-phenethyl-benzoic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-05	77%
 <p>N-[3-(2-Hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene-hydrazinocarbonyl)-phenyl]-propionamide</p>	CGP02-06	71%
 <p>Furan-2-carboxylic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-07	63%
 <p>(1H-Indol-3-yl)-acetic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-08	58%
 <p>(2-Chloro-phenoxy)-acetic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-09	53%

dans laquelle R1, R2, R14 et R15 ont la même signification que dans les revendications précédentes et R3 à R7 identiques ou différents, sont choisis parmi : un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et plus particulièrement de fluor, chlore et brome, un groupe de formule -OH, -OR8 ou -OCOR9, où R8 et R9 représentent un radical alkyl inférieur linéaire ou ramifié de 1 à 6 carbones, un groupe amino -NH₂ ou -N(r, r') dans lequel r et r' identiques ou différents représentent un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié, un radical aryle, ou un hétérocycle dans lequel r et r' pris ensemble forment un hétérocycle de taille variable, de préférence en position para.

15

12) Un composé de formule (I) selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'il est le 2-cyclopropylquinoline-4-carboxylique acide (2-hydroxy-4,6-diméthoxy-benzylidène)-hydrazide (désigné CGP02-14).

20

13) Un sel d'un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes avec un acide pharmaceutiquement acceptable.

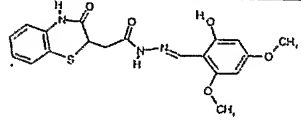
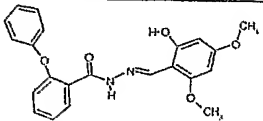
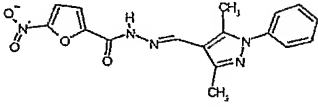
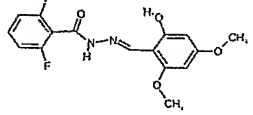
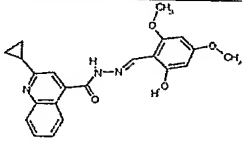
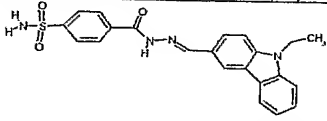
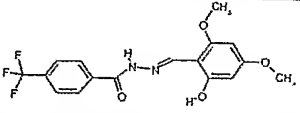
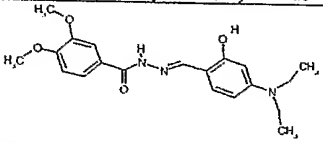
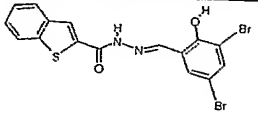
25

14) Composition pharmaceutique comprenant à titre d'agent actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13.

30

15) Composition selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement et/ou à la prévention des maladies associées à des désordres du métabolisme des lipides.

ANNEXE I (suite)

 <p>(3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-2-yl)-acetic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-10	52%
 <p>2-Phenoxy-benzoic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-11	44%
 <p>5-Nitro-furan-2-carboxylic acid (3,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethylene)-hydrazide</p>	CGP02-12	43%
 <p>2,6-Difluoro-benzoic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-13	68%
 <p>2-Cyclopropyl-quinoline-4-carboxylic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-14	81%
 <p>4-(9-Ethyl-9H-carbazol-3-ylmethylene-hydrazinocarbonyl)-benzenesulfonyl amide</p>	CGP02-15	40%
 <p>4-Trifluoromethyl-benzoic acid (2-hydroxy-4,6-dimethoxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-16	77%
 <p>3,4-Dimethoxy-benzoic acid (4-diethylamino-2-hydroxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-17	88%
 <p>Benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (3,5-dibromo-2-hydroxy-benzylidene)-hydrazide</p>	CGP02-18	78%

16) Composition selon l'une des revendications 14 ou 15, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement et/ou à la prévention des maladies cardiovasculaires.

5 17) Composition selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement et/ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe comprenant l'athérosclérose, la resténose artérielle, l'obésité, le diabète de type II,
10 l'ischémie cérébrale, les stéatoses hépatiques, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycémie, la dyslipoprotéinémie, la chylomicronémie, la lipodystrophie, l'hyperglycémie, l'athérosclérose.

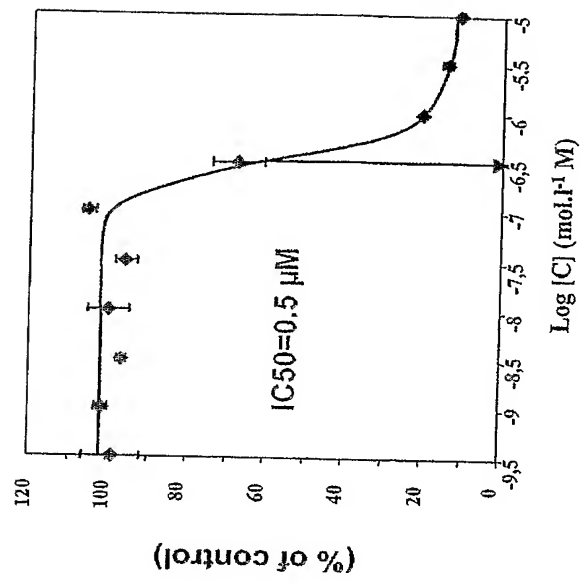
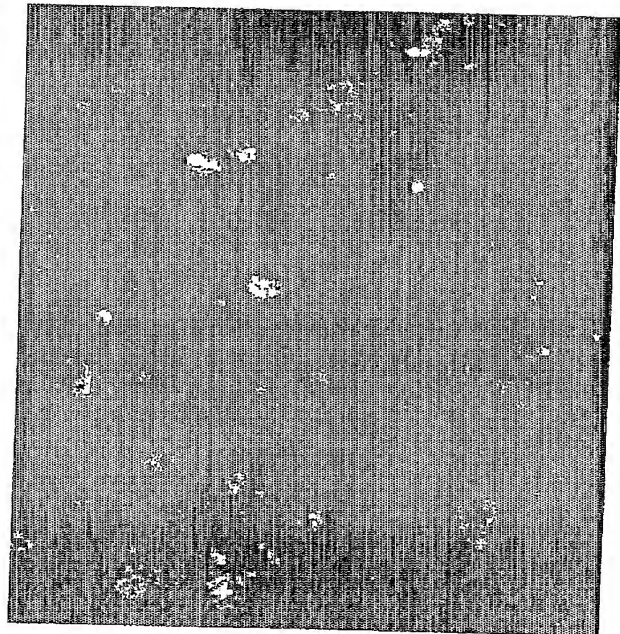
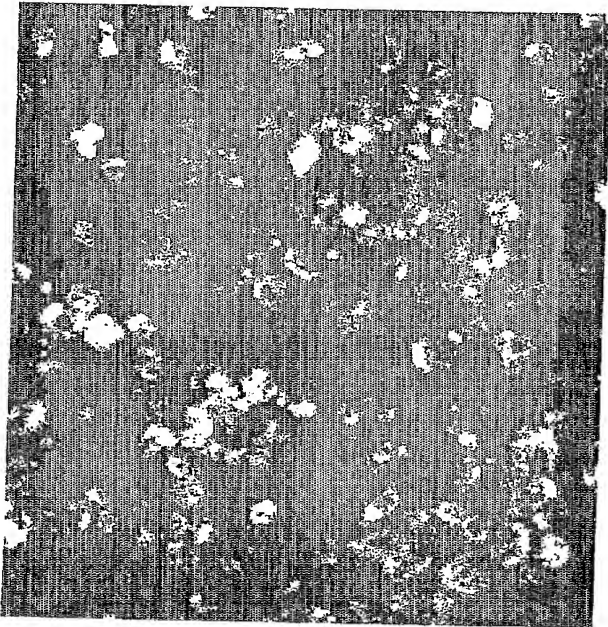


Figure 1



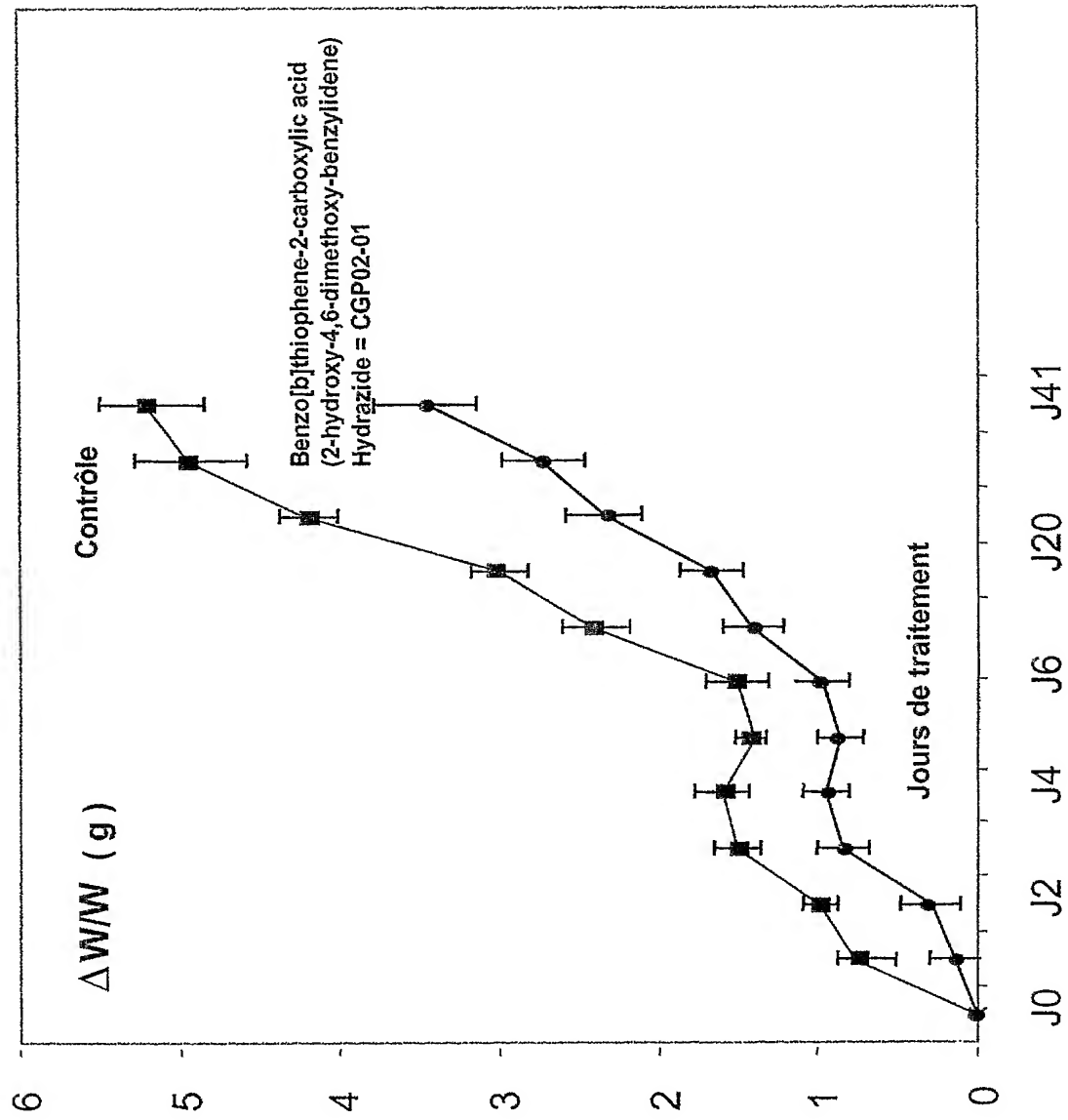


Figure 2

Réduction du Cholestérol libre

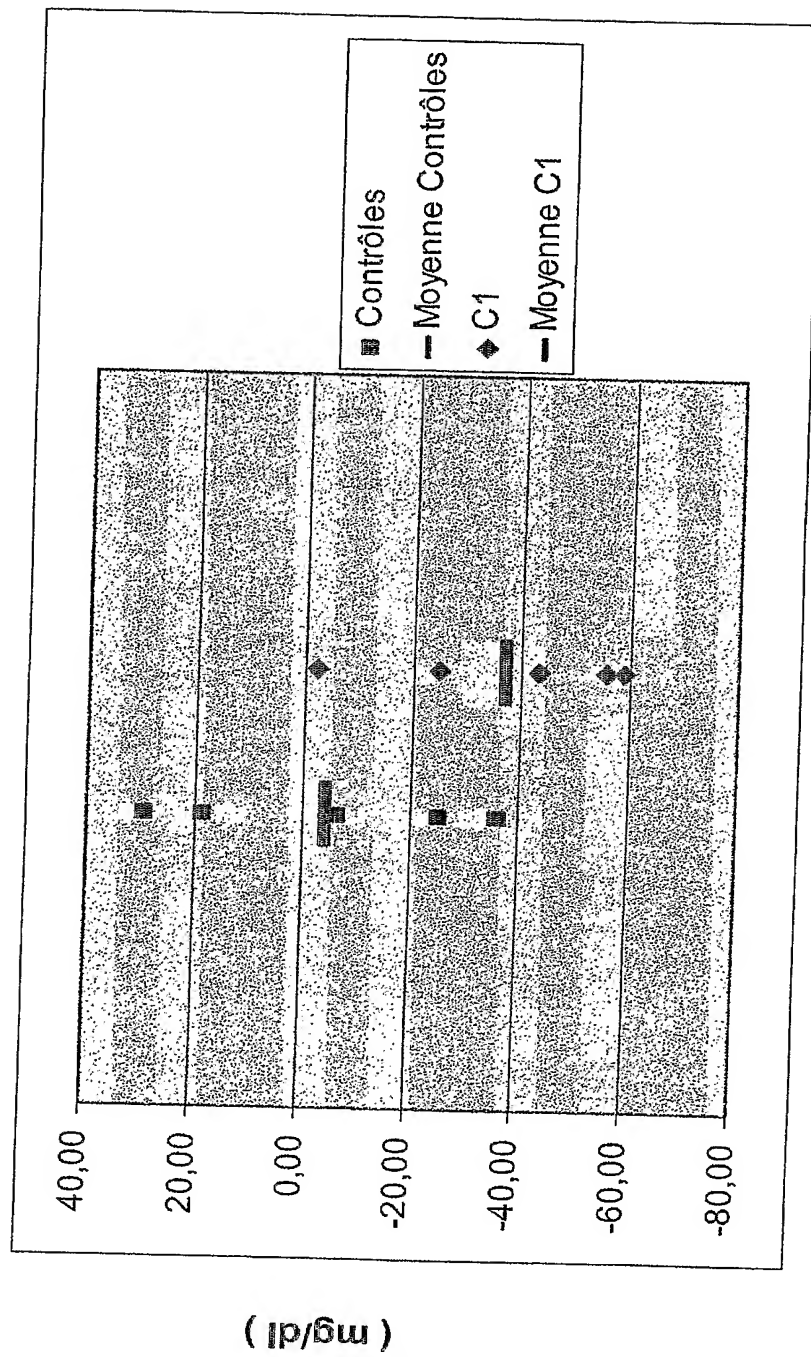


Figure 3

Réduction du Cholesterol total

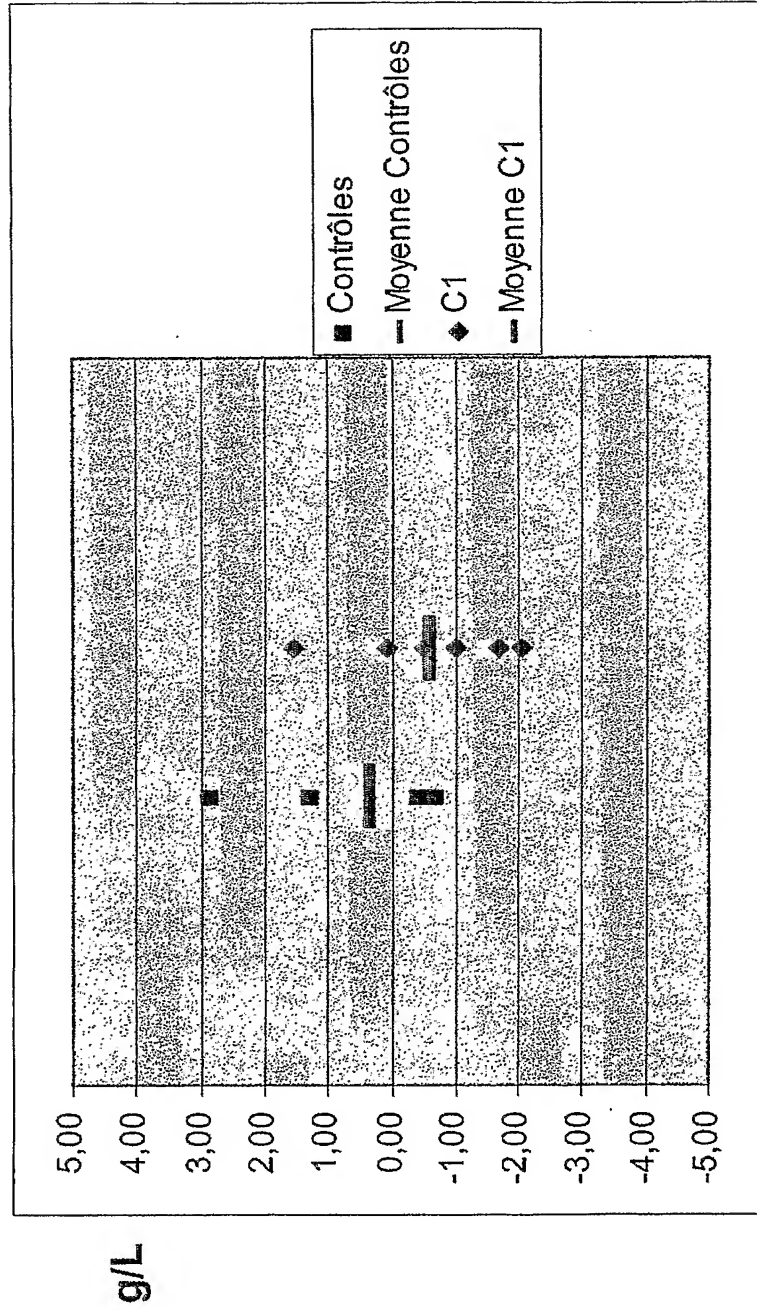


Figure 4

Réduction des Triglycéride dans l'Aorte

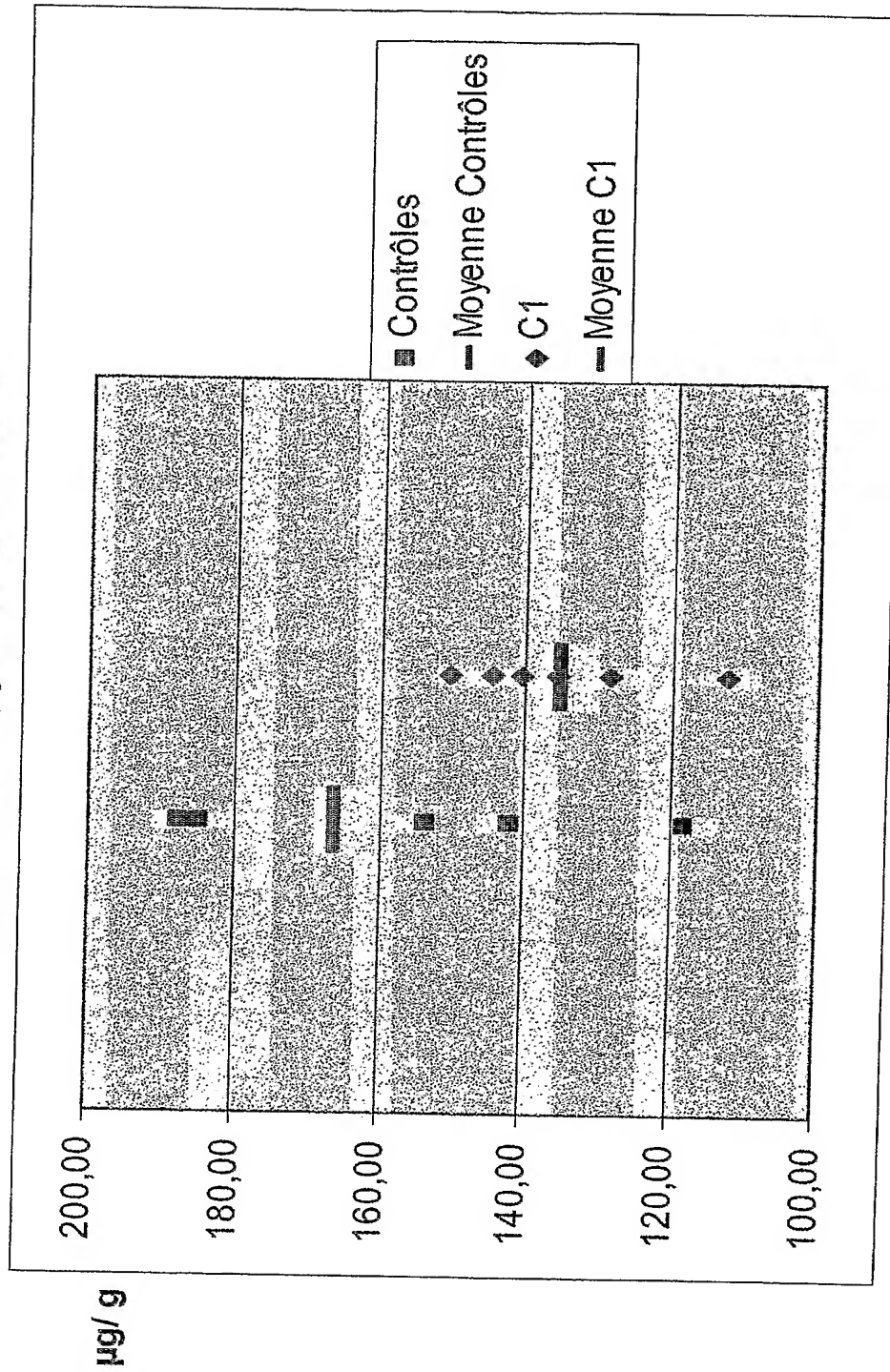


Figure 5

Aorte de souris traitées

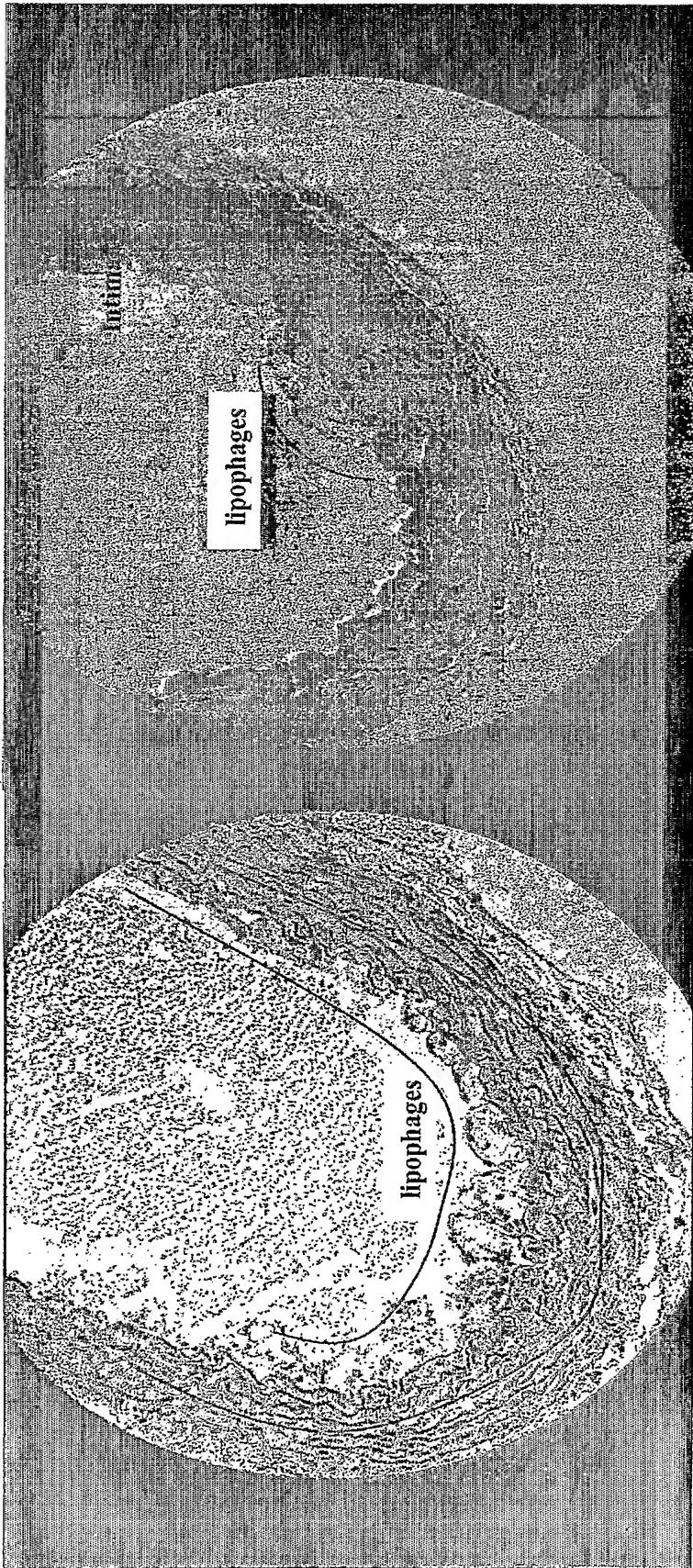


Figure 6

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*03

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cédex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../1...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		35474/FR
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0400913
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
COMPOSES DE TYPE HYDRAZIDE ET LEUR UTILISATION DANS DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES POUR LE TRAITEMENT DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
CLINIGENETICS 1105 avenue Pierre Mendès-France 30000 NÎMES France		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	MARGUERIE
	Prénoms	Gérard
Adresse	Rue	68 rue du Génie
	Code postal et ville	19 14 14 010 VITRY-SUR-SEINE
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	MALAUD
	Prénoms	Eric
Adresse	Rue	Résidence Le Marc-Aurèle 67 boulevard Jean Jaurès
	Code postal et ville	13 01 19 010 NÎMES
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	
	Prénoms	
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
Le 30 janvier 2004		
Marc MAJEROWICZ 960703		

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

